# UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOKINETIK VON ÖSTRADIOL-17ß, ÖSTRADIOL-BENZOAT, ÖSTRADIOL-VALERIANAT UND ÖSTRADIOL-UNDEZYLAT BEI DER FRAU: DER VERLAUF DER KONZENTRATIONEN VON ÖSTRADIOL-17ß, ÖSTRON, LH UND FSH IM SERUM

Inaugural — Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu

BONN

vorgelegt von

**Gerhard Geppert**

aus

Klostermoor, Krs. Leer/Ostfr.

BONN 1975

# UNTERSUCHUNGEN ZUR PHARMAKOKINETIK VON ÖSTRADIOL-17ß, ÖSTRADIOL-BENZOAT, ÖSTRADIOL-VALERIANAT UND ÖSTRADIOL-UNDEZYLAT BEI DER FRAU: DER VERLAUF DER KONZENTRATIONEN VON ÖSTRADIOL-17ß, ÖSTRON, LH UND FSH IM SERUM

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu

B O N N

vorgelegt von

**Gerhard Geppert**

aus

Klostermoor, Krs. Leer/Ostfr.

BONN 1975

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. W. Nocke
2. Gutachter: Priv. Doz. Dr. J. Breuer

Aus der Universitäts-Frauenklinik, Bonn-Venusberg
Direktor: Prof. Dr. E. J. Plotz,
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie.
Leiter: Prof. Dr. W. Nocke

Druck:V + V Sofortdruck GmbH & Co. KG - 5300 BONN

Meinen lieben Eltern
Meiner lieben Cordula

## Inhaltsverzeichnis


| | Seite: |
|---|---|
| Einleitung | 5 |
| Material und Methodik | 6 - 12 |
| A. Material | 6 |
| B. Methodik | |
| I. Gonadotropinbestimmung im Plasma | |
| a) Gonadotropinpräparate und Antiseren | 7 |
| b) FSH-Präparate und Antiseren | 8 |
| c) LH-Präparate und Antiseren | 8 |
| d) Standardpräparate | 8 |
| e) Radioaktive Markierung mit $Jod^{125}$ und $Jod^{131}$, Reinigung des jodinierten Hormons. | 8 |
| II. Steroidbestimmung im Plasma | |
| a) Prinzip der Methode | 10 |
| b) Extraktion | 10 |
| c) Verteilungschromatographie an Kieselgursäulen | 10 |
| d) Antiseren | 11 |
| e) Endpunktbestimmung | 12 |
| Ergebnisse | 13 |
| Diskussion | 14 - 16 |
| Zusammenfassung | 17 |
| Tabellen | 18 - 27 |
| Abbildungen | 28 - 29 |
| Literaturverzeichnis | 30 - 32 |
| Lebenslauf | 33 |

## EINLEITUNG

Durch die Anwendung von Steroidestern ist es gelungen, die Wirkung von therapeutisch verabreichten Steroidhormonen zu verlängern. Die Wirkungsdauer von Depotöstrogenen ist in früheren Untersuchungen indirekt vaginalcytologisch ( WIED, 1954 ) und direkt durch Messung der Östrogenausscheidung im Harn ( KAISER, 1961 ) und zusätzlich durch Messung der Östrogenkonzentration im Blut erfaßt worden ( ITTRICH und POTS, 1965 ).

Die Einführung radioimmunologischer Meßmethoden für Gonadotropine und Steroide im Serum ermöglicht heute ohne größere Belästigung des Patienten Serienbestimmungen dieser Hormone im Blut über einen längeren Zeitraum.

Angesichts der breiten therapeutischen Anwendung von Östradiolestern erschien uns eine Untersuchung über ihre Pharmakokinetik mit diesen Methoden wünschenswert. Es war daher das Ziel der Arbeit, den Verlauf der Konzentrationen von Östradiol-17ß und Östron im Serum nach Gabe verschiedener Östradiolester zu verfolgen. In der gleichzeitigen Messung der Serumgonadotropine wurde ein weiterer wertvoller Parameter für Beurteilung und Vergleich der verschiedenen Depotöstrogene gesehen.

## MATERIAL und METHODIK

### A. Material

12 Frauen im Alter von 42-61 Jahren stellten sich als Versuchspersonen zur Verfügung. 8 - 14 Tage vor Versuchsbeginn waren vaginale oder abdominale Hysterektomien mit oder ohne Ovariektomie vorausgegangen. Nicht ovariektomierte Frauen befanden sich mindestens zwei Jahre in der Postmenopause.

Alle 12 Frauen befanden sich in stationärer Behandlung. Steroidhormone, sowie zentral sedierende Medikamente, wurden während der laufenden Untersuchungen und der den Untersuchungen vorausgehenden Woche nicht verabreicht.
(Tabellen 1a - 1d )

Jeweils drei Frauen erhielten äquimolare Dosen von Östradiol-17ß, Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat in parenteraler Applikationsform: Östradiol-17ß (20,0 mg) wurde in 4 ml Propylenglykol und 50 ml 20% Humanalbumin gelöst und in Form einer Kurzinfusion intravenös verabreicht. Östradiol-Benzoat (27,6 mg), Östradiol-Valerianat (26,2 mg) und Östradiol-Undezylat (32,2 mg) wurden in 4 ml öliger Lösung intraglutäal injiziert.

Blutproben wurden täglich um 9 Uhr, im Falle der Gaben von Östradiol-17ß und Östradiol-Benzoat zusätzlich auch um 18 Uhr am Tage der Injektion und am darauffolgenden Tag entnommen. Die Injektion von Östradiol-17ß und seiner Ester erfolgte am vierten Tag im Anschluß an die Blutentnahme um 9 Uhr. Nach Abseren wurden die Proben bis zur Aufarbeitung bei - 20 °C gelagert.

B. Methodik

I. Gonadotropinbestimmung im Plasma

Konnten bis vor wenigen Jahren Gonadotropine nur mit biologischen Methoden bestimmt werden, ist es heute möglich, durch ihre Reindarstellung aus menschlichen Hypophysen und aus dem Urin von Frauen in der Postmenopause, sowie durch die Gewinnung von spezifischen Antiseren, radioimminologische Methoden anzuwenden, mit denen die Konzentrationen dieser Hormone im Plasma bestimmt werden können.

Die radioimmunologische Gonadotropinbestimmung basiert auf der kompetitiven Verdrängung eines radioaktiv markierten Hormons von einem spezifischen Antikörper durch ein nicht radioaktiv markiertes Hormon in Form eines Standardpräparates oder eines zu bestimmenden Hormons in der Serumprobe.

Das radioaktiv markierte Hormon wird zusammen mit einem gegen dieses Hormon gerichteten Antiserum inkubiert. Beide reagieren miteinander und bilden Hormon-Antikörper-Komplexe. Durch Verdünnung des Antiserums läßt sich erreichen, daß von dem markierten Hormon nur ein bestimmter Prozentsatz gebunden wird. Durch Zugabe von nicht markiertem Hormon wird ein Teil des markierten Hormons aus seiner Antikörperbindung verdrängt und durch nicht markiertes Hormon ersetzt. Daraus resultiert ein Absinken der gebundenen Aktivität.

Durch eine Serie von Inkubationen läßt sich eine Standardkurve anfertigen. Man erhält sie, indem man die Konzentration der Probe auf der Abszisse gegen die gebundene Aktivität auf der Ordinate aufträgt. Die Hormonkonzentration in einer unbekannten Plasmaprobe ergibt sich aus dem Standardwert ( Abszisse ), welcher der gefundenen gebundenen Aktivität entspricht.

a) Gonadotropinpräparate und Antiseren

Gonadotropinpräparate und Antiseren wurden vom National Institute of Health ( Bethesda, Md., USA ) und vom Medical Research Council ( London ) zur Verfügung gestellt oder käuflich erworben ( Instituto Serono, Rom ).

b) FSH-Präparate und -Antiseren

Zur radioaktiven Markierung benutzt: LER 1366 (NIH; 3014 IE, FSH und 213 IE LH mg: biologisch bestimmt). Die FSH Antiseren batch 1 und batch 3, NIH, wurden in einer Arbeitsverdünnung von 1 : 3000 verwandt.

c) LH-Präparate und -Antiseren

LER 960 (NIH; 923 IE und 1,9 IE FSH mg, biologisch bestimmt) wurde radioaktiv markiert. Arbeitsverdünnung von Anti-LH 1 (NIH): 1 : 10000 bis 1 : 20000.

d) Standardpräparate

LER 907 (NIH), ein grober Hypophysenextrakt und 2nd IRP-HMG, ein Gonadotropinpräparat aus Postmenopausenurin. LER 907 enthält 40 IE LH und 20 IH FSH/mg bezogen auf 2nd IRP-HMG. Beim 2nd IRP-HMG ist die biologische Aktivität auf 40 IE FSH und LH pro Ampulle festgesetzt worden.

e) Radioaktive Markierung mit Jod $^{125}$ und Jod$^{131}$, Reinigung des jodinierten Hormons.

Zwei mg des hochgereinigten Gonadotropinpräparates werden in 20 µl einer Lösung von 0,05 $MPO_4$ und 0,1 M NaCl gelöst. 20 µl Phosphatpuffer (0,5 M, ph 7,5) und 2 mCi $J^{131}$ bzw. $J^{125}$ werden dazu pipettiert. Zur Oxidation des Hormons werden 20 µl einer Chloramin-T-Lösung (3,5 mg/ml) in das Jodinierungsgefäß gegeben. Nach 20 sec wird die Reaktion durch Zusatz von 100 µl Natriummetabisulfitlösung (2,4 mg/ml) beendigt. Natriummetabisulfit reduziert Jod zu Jodit und verhindert so den Fortgang der Reaktion.

Mit Hilfe einer Adsorptionschromatographie an Zellulosesäulen wird das jodinierte Hormon von den Bruchstücken des durch die Jodination geschädigten Hormons und vom freien Jod getrennt. Das jodinierte Hormon wird durch 5 % Rinderserumalbumin (Gew./Vol.) und 20 % Aceton (Vol./Vol.) in 0,05 M Phosphatpuffer von der Zellulosesäule eluiert ( LEYENDECKER et al., 1971 b ).

Zur Bestimmung der Aktivität wird in 50 µl des Reaktionsgemisches vor der Chromatographie die Radioaktivität gemessen. Nach Zusatz von 50 µl Rinderplasma wird das Gesamtprotein durch Zugabe von 2 ml 100%igem Dioxan gefällt und die Radioaktivität des Präzipitats gemessen. Durch Abzug von der Gesamtradioaktivität erhält man den Prozentsatz des Anteils von Radiojod, der in das Hormon übergegangen ist. Damit läßt sich die spezifische Aktivität in mCi Radiojod/ µg Hormon berechnen. Das radioaktiv markierte Hormon wird mit Albuminpuffer (0,01 % Albumin in 0,05 M Phosphatpuffer) soweit verdünnt, daß 200 ul etwa 10000 Zerfallsprodukte pro min. enthalten.

Die Inkubation erfolgt über 72 Stunden bei 4°C. Nach der Inkubation werden jedem Röhrchen 2,4 ml einer 66 %igen frisch hergestellten Dioxanlösung zur Fällung des Hormon-Antikörper-Komplexes zugesetzt ( LEYENDECKER et al. , 1971 b, THOMAS und FERIN, 1968 ).
Nach Zentrifugation bei 4000 U/min für 30 Minuten wird der Überstand abpipettiert und die Aktivität der Präzipitate im Autogamma-Spektrometer bestimmt.
Die der Aktivität entsprechende Hormonmenge wird an der Standardkurve abgelesen.

## II. Steroidbestimmung im Plasma.

### a) Prinzip der Methode

Das Prinzip entspricht der Gonadotropinbestimmungsmethode, die Messung der Steroidkonzentration im Plasma erfolgt also ebenfalls durch radioimmuologische Messungen. Antiseren gegen die Steroidhormone werden von Schafen und Kaninchen gewonnen ( LEYENDECKER et al. , 1975 )

Allerdings kann, im Gegensatz zur LH- und FSH-Bestimmung, die Bestimmung der Steroide nicht direkt im Plasma erfolgen. Miteinander kreuzreagierende Steroide erfordern eine Extraktion des Plasmas und die chromatographische Trennung der Steroide voneinander.

### b) Extraktion

Die Plasmaproben (1-3 ml) werden nach Zugabe eines internen Standarts (bekannte Menge eines radioaktiv markierten Steroids zur Berechnung methodisch bedingter Verluste während der Aufarbeitung) zweimal mit je 3 ml Diäthyläther je eine min. geschüttelt. Die vereinigten Ätherextrakte werden unter Stickstoff zur Trockne eingedampft.

### c) Verteilungschromatographie an Kieselgursäulen

Chromosorb W/AW ( Merck, Darmstadt) wird mit Äthylenglykol als stationäre Phase ( 4 + 3; Gew. u. Vol.) gemischt. Je 2 g des Gemisches werden mit einem Glasstab in Chromatographiesäulen (Pipetten 320 x 7,5 mm, innerer Durchmesser 6 mm) gestopft, so daß sich eine Säulenhöhe von etwa 12 cm ergibt. Die Säulen werden einmal mit 10 ml 40 % Äthylacetat in iso-Octan und zweimal mit 4 ml iso-Octan gewaschen. Die Trockenrückstände der vereinigten Ätherextrakte werden nacheinander mit zweimal 0,5 ml 5 % Essigsäureäthylester in iso-Octan auf die Säule gebracht. Das ablaufende Lösungsmittel wird verworfen.

Die Säulen werden wie folgt eluiert:

1. 4 ml iso-Octan (Progesteron-Fraktion, enthält Cholesterin)
2. 1 ml iso-Octan (enthält kleine Mengen von Progesteron und Androstendion).
3. 5 ml iso-Octan (Androstendion-Fraktion, enthält Pregnenolon)
4. 1o ml 5 % Essigsäureäthylester in iso-Octan, (2O- -Dihydroprogesteron-Fraktion, enthält 5- -Dihydrotestosteron)
5. 10 ml 15 % Essigsäureäthylester in iso-Octan ( 17- -OHP-Fraktion, enthält Testosteron, Östron und 11-Desoxycorticosteron)
6. 10 ml 40 % Essigsäureäthylester in iso-Octan, (Östradiolfraktion, enthalt 17α- Hydroxypregnolon, Corticosteron und 11- Desoxycortisol)

Die Fraktionen 1 - 4 werden verworfen, da lediglich Östron und Östradiol zur Bestimmung gelangen sollen.

d) Antiseren

Zur radioimmunologischen Endpunktbestimmung wurden folgende Antiseren benutzt:

Anti-$E_2$ wurde durch Immunisierung von Schafen mit Östradiol-17ß-Hemisuccinat-Albumin-Konjugat gewonnen und in einer Arbeitsverdünnung von 1 : 50 000 verwandt.

Anti-$E_1$ wurde durch Immunisierung von Schafen gewonnen und in einer Arbeitsverdünnung von 1 : 100 000 verwandt. ( S-52/S, 1 : 100 000 )

e) Endpunktbestimmung

Der Trockenrückstand der entsprechenden Steroidfraktion wird in Extraktionsröhrchen aufgefangen und in einem Wasserbad von 40°C unter Stickstoffstrom zur Trockne gebracht. Der Trockenrückstand wird in 1 ml Äthanol gelöst. Davon werden 0,2 ml Portionen als Duplikate in Inkubationsröhrchen pipettiert und eingedampft. Die verbleibenden 0,6 ml werden ebenfalls eingedampft und dienen der Berechnung von methodisch bedingten Verlusten. In jedes Röhrchen werden 0,5 ml Gammaglobulin-Protektion (LEYENDECKER et al., 1972), 30 - 120pg des $H^3$-markierten Steroids und 0,1 ml der entsprechenden Antiserumverdünnung einpipettiert. Die Röhrchen werden für ca. 15 sec auf einem Vortex-Mixer geschüttelt und über Nacht bei 4°C inkubiert. Eine Standardkurve wird nach dem gleichen Verfahren angefertigt (LEYENDECKER et al., 1975).

Die Trennung von freier und an Antikörper gebundenem Hormon erfolgt mit dextranbeschichteter Aktivkohle. 20 ml einer Suspension von Aktivkohle in Phosphatpuffer (Merck, Darmstadt, 5g/100 ml) unter Zusatz von 1g/100 ml Dextran T 70 (Pharmacia Uppsala), werden in jedes Röhrchen einpipettiert. Nach kurzem Schütteln werden die Röhrchen für 15 min in ein Eisbad gestellt, anschließend 10 min bei 3000 U/min in einer Kühlzentrifuge zentrifugiert. 0,5 ml des Überstandes werden in Tri-Carb-Gefäße pipettiert. Die Messung der Radioaktivität erfolgt nach Zugabe von 10 ml Szintillationslösung in einem Flüssigkeitsszintillationsspektrometer.

## ERGEBNISSE

### Östradiol:

Die mittlere Konzentration von Östradiol-17ß im Serum betrug vor der Hormongabe 45,1 pg/ml mit einer Schwankungsbreite von 7 - 104 pg/ml. Neun Stunden nach i.v. Gabe von 20 mg Östradiol stieg die Serumkonzentration auf fast 3,0 ng/ml. Vierundzwanzig Stunden später waren die Werte in den Bereich physiologischer Konzentrationen zurückgefallen und hatten 48 Stunden nach der Gabe wieder das Niveau der Ausgangswerte erreicht. (Abb. 1)

Der Anstieg von Östradiol-17ß im Serum war ebenfalls schnell nach i.m. Gabe von 27,6 mg Östradiol-Benzoat in öliger Lösung. Neun Stunden nach der Injektion wurden bereits mehr als 2,0 ng/ml gemessen. Mit 2,1 ng/ml wurde 24 Stunden nach der Gabe ein Maximalwert erreicht. Der anschließende graduelle Abfall erstreckte sich über mehr als neun Tage.

Langsamer war der Anstieg der Serumkonzentrationen von Östradiol-17ß nach Gabe 26,2 mg Östradiol-Valerainat. Erst 48 Stunden nach Injektion wurde mit 1,6 ng/ml ein Maximum erreicht. Der anschließende Abfall der Ostradiol-Konzentration im Serum verlief weitgehend parallel derjenigen nach Injektion von Östradiol-Benzoat.

Nach i.m. Injektion von 32,2 mg Östradiol-Undezylat wurden Konzentrationen von Östradiol-17ß im Serum erreicht, die nicht über den Bereich physiologischer Konzentrationen während des menstruellen Cyclus hinausgingen.

### Östron:

Die Serumkonzentration von Östron betrug vor der Hormongabe im Mittel 56,6 pg/ml mit einer Schwankungsbreite von 8-248 pg/ml. Die Konzentrationsverläufe von Östron im Serum nach Gabe von Östradiol-17ß und seiner Ester ähnelten jenen von Östradiol-17ß, waren jedoch flacher und erschienen um Stunden bzw. Tage verschoben. So wurde das Maximum der Östron-Konzentration

im Serum 72 Stunden nach Gabe von Östradiol-Benzoat und 96 Stunden nach Gabe von Östradiol-Valerianat erreicht. Das Verhalten der Östronkonzentration zeigt deutlicher den stärkeren 'Depoteffekt' von Östradiol-Valerianat gegenüber Östradiol-Benzoat als der Verlauf der Östradiol-Werte im Serum.

Gonadotropine (Abb.2):

Die mittlere Serumkonzentration von LH betrug 53,7 mIE/ml mit einer Schwankungsbreite von 9-128 mIE/ml und die FSH 80,2 mIE/ml mit einer Schwankungsbreite von 28 - 190 mIE/ml vor Gabe von Östradiol-17ß und seiner Ester. Während des kurzzeitigen Anstieges von Östradiol-17ß im Serum nach i.v. Gabe von freiem Östradiol erfolgte eine deutliche Senkung der LH-und FSH-Werte, die jedoch nicht auf das Niveau während des menstruellen Cyclus abfielen. Nach Applikation der Ester fiel die erhöhte Serumkonzentration der Gonadotropine in den Bereich der Werte während des menstruellen Cyclus ab. Dieser Abfall erfolgte langsamer nach Gabe von Östradiol-Undecyzlat entsprechend dem protrahiert verlaufenden Anstieg von Östradiol-17ß im Serum. Nach anfänglich fast parallelem Abfall von LH und FSH kam es im späteren Verlauf der Konzentrationen im Serum nach Gabe von Östradiol-17ß zu einem früheren Anstieg von LH als FSH und nach Gabe der Ester nur zu einem Anstieg von LH während der Beobachtungszeit. Dies wird in der graphischen Darstellung (Abb. 2) in einer Überkreuzung der Konzentrationsverläufe von LH und FSH sichtbar.

DISKUSSION

Der Konzentrationsverlauf von Östradiol-17ß im Serum nach Gabe von Ostradiolestern in öliger Lösung ist das Resultat verschiedener Vorgänge, deren Bedeutung im einzelnen schwer abschätzbar ist. Folgende Faktoren müssen diskutiert werden:

a) Die Feinverteilung des Depots und dessen Verweildauer innerhalb der Muskulatur.

b) Die Lipoidlösigkeit des Esters im öligen Depot.

c) Die Löslichkeit in einem sekundären Depot (Fettgewebe).

d) Die Geschwindigkeit der Esterspaltung.

e) Die Metabolisierung und Ausscheidung des freien Steroids.

Bei vergleichbarem primären Depot (4 ml ölige Lösung; i.m. Applikation) und vergleichbarer Metabolisierung und Ausscheidung des freien Steroids müssen die Unterschiede in den Konzentrationsverläufen von Östradiol-17ß im Serum auf unterschiedliche Affinitäten der Ester zum primären und eventuell sekundären Depot und auf eine unterschiedlich schnelle Esterspältung zurückgeführt werden.

Bei Untersuchungen von SCHENK und JUNKMANN (1955) nahm die Geschwindigkeit der Esterspaltung bei chemischer Hydrolyse mit zunehmender Kettenlänge der Karbonsäure ab.

DIRSCHERL et al.(1954)glaubten zeigen zu können, daß auch die enzymatische Esterspaltung im o. gen. Sinne von der Kettenlänge der Karbonsäure beeinflußt wurde. Diese in vitro Befunde schienen die Beobachtung beim Menschen zu erklären, wonach langkettige Östradiolester eine längere biologische Wirkung entfalten als kurzkettige (WIED, 1954).

BELLMANN et al. (1973, 1974) zeigten dagegen, daß langkettige Steroidester im Fettgewebe schneller als kurzkettige und im Lebergewebe lang- und kurzkettige Steroidester gleich schnell gespalten werden. DIRSCHERL et al. (1954) führten ihre Untersuchungen mit Kristallsuspensionen durch, während BELLMANN et al. (1973, 1974) mit echten Lösungen radioaktiv markierter Ester arbeiten. Es ist demnach sehr wahrscheinlich, daß Löslichkeitsfaktoren die Diskrepanz der Resultate verursacht haben. Bei schneller Esterspaltung sowohl in Fett- als auch Lebergewebe in vitro sehen BELLMANN et al. (1973, 1974) die Ursache für den "Depoteffekt von langkettigen Steroidestern in vivo darin, daß der lipophile Ester innerhalb der Fett-

tröpfchen des primären und sekundären Depots den Lipasen und unspezifischen Esterasen für eine Spaltung schwerer zugänglich ist.
Der Verlauf der Konzentrationen von FSH und LH im Serum zeigt, daß schon eine kurzzeitige, allerdings sehr deutliche Erhöhung der Plasmaöstrogene nach i.v. Gabe von Östradiol-17ß zu einer negativen Rückkoppelung auf die hypophysäre Gonadotropinsekretion führt. Der sofort eintretende Effekt auf die Gonadotropinkonzentration bei schnellem Anstieg von Östradiol-17ß im Serum und der langsame Abfall der Gonadotropine bei flachem Anstieg von Östradiol-17ß (nach Gabe von Östradiol-Undezylat) verdeutlichen die Dosis-Wirkungsbeziehungen innerhalb des negativen Rückkoppelungsmechanismus zwischen Östradiol- und Gonadotropinkonzentration im Serum. In Übereinstimmung mit den Resultaten von VANDE WIELE et al.(1970) kann die negative Rückkoppelung oberhalb einer gewissen Östradiolkonzentration im Serum nicht durch einen weiteren Anstieg verstärkt werden. Aufgrund der Ergebnisse der Untersuchungen mit Östradiol-Undezylat dürfte die maximale negative Rückkoppelung der Ostrogene auf die Gonadotropinsekretion im Bereich physiologischer Östradiolkonzentrationen liegen.

Nach Ovariektomie im geschlechtsreifen Alter fanden CZYGAN und MARUHN (1972) einen schnelleren Anstieg von FSH als von LH. Der in der eigenen Untersuchungsreihe beobachtete schnellere Anstieg von LH nach Lockerung der negativen Rückkopplung durch abfallende Östrogene (vor allem nach Gabe von Östradiol-17ß i.v.) kann auf positive Rückkoppelungseffekte der Östradiolgabe auf die hypophysäre LH-Sekretion zurückgeführt werden. Der Verlauf der LH-Konzentrationen im Serum ist demnach das Resultat einer Überlagerung negativer und positiver Rückkoppelungen auf die LH-Sekretion.

## Zusammenfassung

Östradiol-17ß, Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat wurde Frauen in der Postmenopause und Kastratinnen in äquimolarer Dosierung bezogen auf 20 mg Östradiol-17ß parenteral injiziert.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurden erstmalig die Konzentrationen von Östradiol-17ß und Östron im Serum nach Gabe von Östradiol-17ß und Östradiolestern radioimmunologisch gemessen und miteinander verglichen.

Die Befunde bestätigen frühere Resultate über den unterschiedlichen "Depoteffekt" der untersuchten Ester.

Die vorgelegten Ergebnisse ermöglichen eine differenziertere therapeutische Anwendung der Ester, was Auswahl und Dosierung betrifft.

**Tabelle 1a:** Gabe von Östradiol i.v.

| Patient | B. K. | B. G. | M. E. |
|---|---|---|---|
| Alter (Geb.Dat.) | 15.3.22 | 11. 3. 12 | 5.8.22 |
| Menopause | 11.1.73 | 1964 | 30.1.73 |
| Tag der Operation | 2.2.73 | 8. 2, 73 | 12.2.73 |
| Art der Operation | vaginale Hysterektomie, Adnexektomie | vaginale Hysterektomie | Lap-TE Adnexektomie |
| Beginn der Blutentnahme | 13.2.73 09.oo Uhr | 20. 2. 73 09.oo Uhr | 20. 2. 73 09.oo Uhr |
| Tag der Injektion | 16. 2. 73 09.oo Uhr | 23. 2. 73 09.oo Uhr | 23. 2. 73 09.oo Uhr |
| Injektion | 20 mg Östradiol i.v. | 20 mg Östradiol i.v. | 20 mg Östradiol i.v. |
| Letzter Tag der Blutentnahme | 23.2.73 09.oo Uhr | 2. 3. 73 09.oo Uhr | 2. 3. 73 09.oo Uhr |

Tabelle 1b: Gabe von Östradiol-Benzoat i.m.

| Patient | B. E. | S. A. | W. A. |
|---|---|---|---|
| Alter (Geb.Dat.) | 7. 4.13 | 15. 9.26 | 3. 4.17 |
| Menopause | 1960 | 8. 2.73 | Jan. 71 |
| Tag der Operation | 15. 2.73 | 16. 2.73 | 26.2.73 |
| Art der Operation | vaginale TE | Lap-TE Adnexektomie | Lap-TE Adnexektomie |
| Beginn der Blutentnahme | 25. 2.73 09.oo Uhr | 24. 2.73 09.oo Uhr | 6. 3.73 09.oo Uhr |
| Tag der Injektion | 28. 2.73 09.oo Uhr | 27.2.73 09.oo Uhr | 9.3.73 09.oo Uhr |
| Injektion | 27,6 mg Östradiol-Benzoat i. m. | 27,6 mg Östradiol-Benzoat i.m. | 27,6 mg Östradiol-Benzoat i.m. |
| Letzter Tag der Blut-entnahme | 9. 3.73 09.oo Uhr | 6. 3. 73 09.oo Uhr | 23. 3. 73 09.oo Uhr |

**Tabelle 1c:** Gabe von Östradiol-Valerianat i.m.

| Patient | D. I. | S. K. | S. G. |
|---|---|---|---|
| Alter (Geb.Dat.) | 16. 2.15 | 17. 3.15 | 23. 7.14 |
| Menopause | 1963 | | 1971 |
| Tag der Operation | 12. 3.73 | 2. 3.73 | 6. 3.73 |
| Art der Operation | Lap-TE Adnexektomie | vaginale Hysterektomie Adnexektomie | vaginale Hysterektomie Adnexektomie |
| Beginn der Blutentnahme | 6. 3.73 09.oo Uhr | 10. 3. 73 09.oo Uhr | 16. 3. 73 09.oo Uhr |
| Tag der Injektion | 23. 3.73 09.oo Uhr | 13. 3.73 09.oo Uhr | 18. 3. 73 09.oo Uhr |
| Injektion | 26,2 mg Östradiol-Valerianat i.m. | 26,2 mg Östradiol-Valerianat | 26,2 mg Östradiol-Valerianat |
| Letzter Tag der Blutentnahme | 14. 4.73 09.oo Uhr | 23. 3. 73 09.oo Uhr | 7. 4. 73 09.oo Uhr |

**Tabelle 1d:** Gabe von Östradiol-Undecylat i.m.

| Patient | Sch. M. | P. G. | Sch. G. |
|---|---|---|---|
| Alter (Geb.Dat.) | 1o. 7. 2o | 28. 1. 2o | 1o.11.31 |
| Menopause | 12. 3. 73 | 7/71 | 27. 2.73 |
| Tag der Operation | 22. 3. 73 | 26. 3. 73 | 2. 4.73 |
| Art der Operation | abdominale Hysterektomie, Adnexektomie | vaginale Hysterektomie | Lap-TE Adnexektomie |
| Beginn der Blutentnahme | 8. 3.73 09.oo Uhr | 3. 4. 73 09.oo Uhr | 1o. 4. 73 09.oo Uhr |
| Tag der Injektion | 1. 4. 73 09.oo Uhr | 5. 4. 73 09.oo Uhr | 13. 4. 73 09.oo Uhr |
| Injektion | 32,3 mg Östradiol-Undecylat i.m. | 32,3 mg Östradiol-Undecylat i.m. | 32,3 mg Östradiol-Undecylat i.m. |
| Letzter Tag der Blutentnahme | 28. 4. 73 09.oo Uhr | 17. 4. 73 09.oo Uhr | 28. 4. 73 09.oo Uhr |

| | | Kontrolle | | | | 20 mg $E_2$ i.v. (Tag 4, 0900 Uhr) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tag | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| B.K. | $E_2$(pg/ml) | 77 | 56 | 30 | 36 | 2378 | 311 | 64 | 57 | 34 | 81 | 21 | 41 |
| | $E_1$(pg/ml) | 46 | | 27 | 41 | 3879 | 711 | 67 | 100 | 30 | 49 | 17 | 5 |
| | LH(mlU/ml) | 89 | 111 | 128 | 160 | 71 | 74 | 114 | 160 | 113 | 119 | 135 | 135 |
| | FSH(mlU/ml) | 102 | 89 | 120 | 82 | 61 | 49 | 60 | 62 | 68 | 77 | 86 | 113 |
| B.G. | $E_2$(pg/ml) | 47 | 35 | 30 | 7 | 2258 | 504 | 141 | 90 | 58 | 39 | 41 | 42 |
| | $E_1$(pg/ml) | 15 | 11 | 22 | 16 | 2655 | 2208 | 409 | 152 | 54 | 39 | 69 | 61 |
| | LH(mlU/ml) | 64 | 63 | 78 | 63 | 31 | 43 | 49 | 38 | 74 | 75 | 90 | 53 |
| | FSH(mlU/ml) | 130 | 84 | 110 | 89 | 81 | 80 | 46 | 46 | 85 | 79 | 165 | 89 |
| M.E. | $E_2$(pg/ml) | 14 | 104 | 32 | 28 | 4212 | 451 | 54 | 36 | 29 | 33 | 26 | 20 |
| | $E_1$(pg/ml) | 41 | 106 | 29 | 9 | 1480 | 291 | 131 | 47 | 19 | 18 | 5 | |
| | LH(mlU/ml) | 25 | 27 | 24 | 53 | 32 | 30 | 38 | 55 | 34 | 53 | 70 | 59 |
| | FSH(mlU/ml) | 34 | 44 | 46 | 108 | 53 | 34 | 28 | 20 | 28 | 50 | 87 | 92 |
| Mittel- | $E_2$(pg/ml) | 46 | 65 | 33 | 24 | 2949 | 422 | 86 | 61 | 40 | 51 | 29 | 34 |
| werte | $E_1$(pg/ml) | 34 | 39 | 26 | 22 | 2671 | 1090 | 202 | 100 | 34 | 34 | 30 | 22 |
| | LH(mlU/ml) | 59 | 67 | 77 | 92 | 45 | 49 | 67 | 84 | 74 | 82 | 98 | 82 |
| | FSH(mlU/ml) | 88 | 71 | 92 | 93 | 65 | 54 | 45 | 43 | 60 | 69 | 113 | 98 |



Tabelle 2: Einzelwerte und Mittelwerte nach parenteraler Gabe von Östradiol-17ß i.v.. Die Serumkonzentrationen von $E_1$ und $E_2$ (pg/ml) und LH und FSH (mlU/ml).

| | | Kontrolle | | | | 27,6 mg $E_2$-Benzoat i.m. (Tag 4, 09.00 Uhr) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tag | 1 | 2 | 3 | 4 | 4 | 5 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| S.A. | $E_2$ | 100 | 44 | 128 | 60 | 1873 | | 1280 | 609 | 560 | 401 | 354 | 349 | | |
| | $E_1$ | 27 | 40 | 248 | 8 | | | | 372 | 699 | 338 | 208 | 181 | | |
| | LH | 31 | 40 | 46 | 63 | 20 | 18 | 15 | | 17 | 31 | 48 | 29 | 39 | |
| | FSH | 73 | 115 | 123 | 190 | 86 | 40 | 32 | | 20 | 20 | 21 | 20 | 20 | |
| B.E. | $E_2$ | 89 | 65 | 46 | 88 | 2156 | 2201 | 2007 | 2350 | 1495 | 1183 | 1156 | 837 | 657 | 458 |
| | $E_1$ | 116 | 83 | 83 | 107 | 965 | 986 | 1321 | 1235 | 964 | 1020 | 814 | 628 | 397 | 243 |
| | LH | 52 | 55 | 45 | 43 | 24 | 22 | 16 | 15 | 16 | 19 | 16 | | 23 | 40 |
| | FSH | 88 | 100 | 91 | 88 | 85 | 56 | 38 | 30 | 21 | 19 | 16 | | 11 | 12 |
| W.H. | $E_2$ | 25 | 29 | 43 | 28 | | 2092 | | 2020 | 2004 | 1673 | 1645 | 1319 | 1055 | 644 |
| | $E_1$ | 52 | 60 | 142 | 49 | | 368 | | 629 | 777 | 713 | 763 | 604 | 657 | 456 |
| | LH | 13 | 13 | 9 | 20 | | 10 | | 7 | 9 | 5 | 11 | 8 | 60 | 20 |
| | FSH | 35 | 28 | 42 | 65 | | 27 | | 21 | 16 | 12 | 15 | 16 | 34 | 21 |
| Mittel- | $E_2$ | 71 | 46 | 72 | 58 | 2015 | 2147 | 1679 | 1659 | 1353 | 1105 | 1051 | 835 | 856 | 551 |
| werte | $E_1$ | 65 | 49 | 157 | 54 | | | | 745 | 813 | 690 | 595 | 471 | | |
| | LH | 32 | 36 | 33 | 42 | 22 | 17 | 16 | 11 | 14 | 18 | 21 | 19 | 41 | 30 |
| | FSH | 65 | 81 | 85 | 114 | 86 | 41 | 35 | 26 | 19 | 17 | 17 | 18 | 22 | 17 |

Tabelle 3: Einzelwerte und Mittelwerte nach parenteraler Gabe von Östradiol-Benzoat i.m..Die Serumkonzentrationen von $E_1$ und $E_2$ (pg/ml) und LH und FSH (mlU/ml).

| | | Kontrolle | | | | 26,2 mg $E_2$-Valerianat i.m. ( | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| S.G. | $E_2$ | 21 | 16 | 16 | 20 | 764 | 1163 | 1003 | 721 | 1176 |
| | $E_1$ | 46 | 40 | 39 | 62 | 302 | 514 | 894 | 724 | 992 |
| | LH | 40 | 39 | 37 | 37 | 23 | 25 | 25 | 28 | 32 |
| | FSH | 46 | 53 | 52 | 52 | 31 | 24 | 18 | 19 | 18 |
| S.K. | $E_2$ | 40 | 7 | 24 | 11 | 1323 | 2456 | 1729 | 1681 | 1477 |
| | $E_1$ | 69 | 92 | 66 | 20 | 340 | 760 | 1006 | 1155 | 523 |
| | LH | 67 | 75 | 74 | 84 | 26 | 30 | 38 | 45 | 50 |
| | FSH | 90 | | 112 | 110 | 41 | 33 | 24 | 18 | 22 |
| D.I. | $E_2$ | 138 | 34 | 42 | 48 | 882 | 1180 | 1202 | 1616 | 905 |
| | $E_1$ | | 38 | 33 | 84 | 152 | 369 | 384 | 589 | 349 |
| | LH | 43 | 28 | 40 | 44 | 12 | 10 | 14 | 12 | 51 |
| | FSH | 78 | 60 | 73 | 84 | 27 | 17 | 21 | 10 | 15 |
| Mittel | $E_2$ | 31 | 19 | 27 | 26 | 989 | 1599 | 1311 | 1339 | 1186 |
| werte | $E_1$ | 58 | 56 | 46 | 55 | 204 | 547 | 761 | 822 | 621 |
| | LH | 50 | 47 | 50 | 55 | 20 | 22 | 25 | 28 | 44 |
| | FSH | 71 | 68 | 79 | 82 | 33 | 24 | 21 | 15 | 18 |

Tabelle 4: Einzelwerte und Mittelwerte nach parenteraler Gabe von Östradiol-Valerianat i.m..Die Serumkonzentrationen von $E_1$ und $E_2$ (pg/ml) und LH und FSH (mlU/ml).

| ag 4, 09.00 Uhr ) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | |
| | 639 | 753 | 632 | 485 | 884 | | |
| | 1132 | 992 | 518 | 459 | 371 | | |
| | 33 | 39 | 44 | 40 | 18 | | |
| | 21 | 13 | 15 | 12 | 13 | | |
| | 1512 | 1271 | 698 | 629 | 509 | | |
| | 862 | 558 | 558 | 508 | 347 | | |
| | 42 | 55 | 24 | 19 | 46 | | |
| | 20 | 19 | 14 | 15 | 15 | | |
| | 942 | 495 | 343 | 483 | 586 | 431 | |
| | 248 | 443 | 491 | 367 | 351 | 322 | |
| | 41 | 9 | 40 | 65 | 31 | 26 | |
| | 18 | 12 | 15 | 12 | 14 | 6 | |
| | 1031 | 839 | 557 | 532 | 659 | | |
| | 747 | 664 | 522 | 444 | 356 | | |
| | 38 | 34 | 36 | 41 | 31 | | |
| | 19 | 14 | 15 | 13 | 14 | | |

| | | Kontrolle | | | | 26,2 mg $E_2$-Valerianat i.m. ( Tag 4, 09.00 Uhr ) | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| S.G. | $E_2$ | 21 | 16 | 16 | 20 | 764 | 1163 | 1003 | 721 | 1176 | 639 | 753 | 632 | 485 | 884 | |
| | $E_1$ | 46 | 40 | 39 | 62 | 302 | 514 | 894 | 724 | 992 | 1132 | 992 | 518 | 459 | 371 | |
| | LH | 40 | 39 | 37 | 37 | 23 | 25 | 25 | 28 | 32 | 33 | 39 | 44 | 40 | 18 | |
| | FSH | 46 | 53 | 52 | 52 | 31 | 24 | 18 | 19 | 18 | 21 | 13 | 15 | 12 | 13 | |
| S.K. | $E_2$ | 40 | 7 | 24 | 11 | 1323 | 2456 | 1729 | 1681 | 1477 | 1512 | 1271 | 698 | 629 | 509 | |
| | $E_1$ | 69 | 92 | 66 | 20 | 340 | 760 | 1006 | 1155 | 523 | 862 | 558 | 558 | 508 | 347 | |
| | LH | 67 | 75 | 74 | 84 | 26 | 30 | 38 | 45 | 50 | 42 | 55 | 24 | 19 | 46 | |
| | FSH | 90 | | 112 | 110 | 41 | 33 | 24 | 18 | 22 | 20 | 19 | 14 | 15 | 15 | |
| D.I. | $E_2$ | 138 | 34 | 42 | 48 | 882 | 1180 | 1202 | 1616 | 905 | 942 | 495 | 343 | 483 | 586 | 431 |
| | $E_1$ | | 38 | 33 | 84 | 152 | 369 | 384 | 589 | 349 | 248 | 443 | 491 | 367 | 351 | 322 |
| | LH | 43 | 28 | 40 | 44 | 12 | 10 | 14 | 12 | 51 | 41 | 9 | 40 | 65 | 31 | 26 |
| | FSH | 78 | 60 | 73 | 84 | 27 | 17 | 21 | 10 | 15 | 18 | 12 | 15 | 12 | 14 | 6 |
| Mittel | $E_2$ | 31 | 19 | 27 | 26 | 989 | 1599 | 1311 | 1339 | 1186 | 1031 | 839 | 557 | 532 | 659 | |
| werte | $E_1$ | 58 | 56 | 46 | 55 | 204 | 547 | 761 | 822 | 621 | 747 | 664 | 522 | 444 | 356 | |
| | LH | 50 | 47 | 50 | 55 | 20 | 22 | 25 | 28 | 44 | 38 | 34 | 36 | 41 | 31 | |
| | FSH | 71 | 68 | 79 | 82 | 33 | 24 | 21 | 15 | 18 | 19 | 14 | 15 | 13 | 14 | |

Tabelle 4: Einzelwerte und Mittelwerte nach parenteraler Gabe von Östradiol-Valerianat i.m..Die Serumkonzentrationen von $E_1$ und $E_2$ (pg/ml) und LH und FSH (mlU/ml).

| | | Kontrolle | | | | 32,3 mg $E_2$-Undecylat i.m. ( Ta | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| P.G. | $E_2$ | 64 | 69 | 78 | 44 | 173 | 210 | 108 | 149 | 94 |
| | $E_1$ | 80 | 101 | 74 | 72 | 210 | 282 | 145 | 178 | 177 |
| | LH | 49 | 56 | 55 | 47 | 73 | 40 | 22 | 38 | 21 |
| | FSH | 72 | 62 | 67 | 82 | 88 | 69 | 44 | 42 | 35 |
| Sch.G. | $E_2$ | 53 | 45 | 42 | 30 | 126 | 170 | 247 | 253 | 283 |
| | $E_1$ | 74 | 104 | 43 | 66 | 120 | 116 | 148 | 211 | 129 |
| | LH | 43 | 38 | 49 | 55 | 50 | 35 | 24 | 20 | 16 |
| | FSH | 63 | 71 | 80 | 89 | 64 | 48 | 30 | 21 | 19 |
| Sch.M. | $E_2$ | 39 | 68 | 56 | 28 | 67 | 131 | 793 | 244 | 124 |
| | $E_1$ | 66 | 16 | 42 | 8 | 18 | 263 | 297 | 109 | 91 |
| | LH | 64 | 64 | 64 | 65 | 78 | 82 | 52 | 56 | 45 |
| | FSH | 88 | 64 | 69 | 80 | 106 | 67 | 61 | 52 | 40 |
| Mittel- | $E_2$ | 52 | 60 | 58 | 34 | 122 | 170 | 382 | 215 | 167 |
| werte | $E_1$ | 70 | 73 | 53 | 48 | 116 | 220 | 196 | 166 | 132 |
| | LH | 52 | 53 | 59 | 55 | 67 | 52 | 32 | 38 | 27 |
| | FSH | 74 | 65 | 72 | 83 | 86 | 61 | 45 | 38 | 31 |

Tabelle 5: Einzelwerte und Mittelwerte nach parenteraler Gabe von Östradiol-Undecylat i.m..Die Serumkonzentrationen von $E_1$ und $E_2$ (pg/ml) und LH und FSH (mlU/ml).

| 4, 09.00 Uhr) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | |
| 132 | 120 | 166 | 179 | | | 115 | |
| 161 | 186 | 68 | 167 | | | 183 | |
| 21 | 28 | 42 | 45 | 33 | 44 | 30 | |
| 29 | 26 | 21 | 25 | 19 | 20 | 18 | |
| 206 | | | | | | 273 | |
| 177 | | | | | | 35 | |
| 13 | | | | | | 19 | |
| 15 | | | | | | 38 | |
| 58 | 172 | 69 | 146 | 138 | | | |
| 132 | 154 | 165 | 133 | 116 | | | |
| 51 | 31 | 40 | 30 | 40 | | | |
| 29 | 30 | 28 | 23 | 25 | | | |
| 132 | 146 | 118 | 163 | | | 194 | |
| 156 | 170 | 117 | 150 | | | 109 | |
| 28 | 30 | 41 | 38 | 37 | | 25 | |
| 24 | 28 | 25 | 24 | 22 | | 28 | |

| | | Kontrolle | | | | 32,3 mg $E_2$-Undecylat i.m. ( Tag 4, 09.00 Uhr) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| P.G. | $E_2$ | 64 | 69 | 78 | 44 | 173 | 210 | 108 | 149 | 94 | 132 | 120 | 166 | 179 | | | 115 |
| | $E_1$ | 80 | 101 | 74 | 72 | 210 | 282 | 145 | 178 | 177 | 161 | 186 | 68 | 167 | | | 183 |
| | LH | 49 | 56 | 55 | 47 | 73 | 40 | 22 | 38 | 21 | 21 | 28 | 42 | 45 | 33 | 44 | 30 |
| | FSH | 72 | 62 | 67 | 82 | 88 | 69 | 44 | 42 | 35 | 29 | 26 | 21 | 25 | 19 | 20 | 18 |
| Sch.G. | $E_2$ | 53 | 45 | 42 | 30 | 126 | 170 | 247 | 253 | 283 | 206 | | | | | | 273 |
| | $E_1$ | 74 | 104 | 43 | 66 | 120 | 116 | 148 | 211 | 129 | 177 | | | | | | 35 |
| | LH | 43 | 38 | 49 | 55 | 50 | 35 | 24 | 20 | 16 | 13 | | | | | | 19 |
| | FSH | 63 | 71 | 80 | 89 | 64 | 48 | 30 | 21 | 19 | 15 | | | | | | 38 |
| Sch.M. | $E_2$ | 39 | 68 | 56 | 28 | 67 | 131 | 793 | 244 | 124 | 58 | 172 | 69 | 146 | 138 | | |
| | $E_1$ | 66 | 16 | 42 | 8 | 18 | 263 | 297 | 109 | 91 | 132 | 154 | 165 | 133 | 116 | | |
| | LH | 64 | 64 | 64 | 65 | 78 | 82 | 52 | 56 | 45 | 51 | 31 | 40 | 30 | 40 | | |
| | FSH | 88 | 64 | 69 | 80 | 106 | 67 | 61 | 52 | 40 | 29 | 30 | 28 | 23 | 25 | | |
| Mittel- | $E_2$ | 52 | 60 | 58 | 34 | 122 | 170 | 382 | 215 | 167 | 132 | 146 | 118 | 163 | | | 194 |
| werte | $E_1$ | 70 | 73 | 53 | 48 | 116 | 220 | 196 | 166 | 132 | 156 | 170 | 117 | 150 | | | 109 |
| | LH | 52 | 53 | 59 | 55 | 67 | 52 | 32 | 38 | 27 | 28 | 30 | 41 | 38 | 37 | | 25 |
| | FSH | 74 | 65 | 72 | 83 | 86 | 61 | 45 | 38 | 31 | 24 | 28 | 25 | 24 | 22 | | 28 |

Tabelle 5: Einzelwerte und Mittelwerte nach parenteraler Gabe von Östradiol-Undecylat i.m..Die Serumkonzentrationen von $E_1$ und $E_2$ (pg/ml) und LH und FSH (mlU/ml).

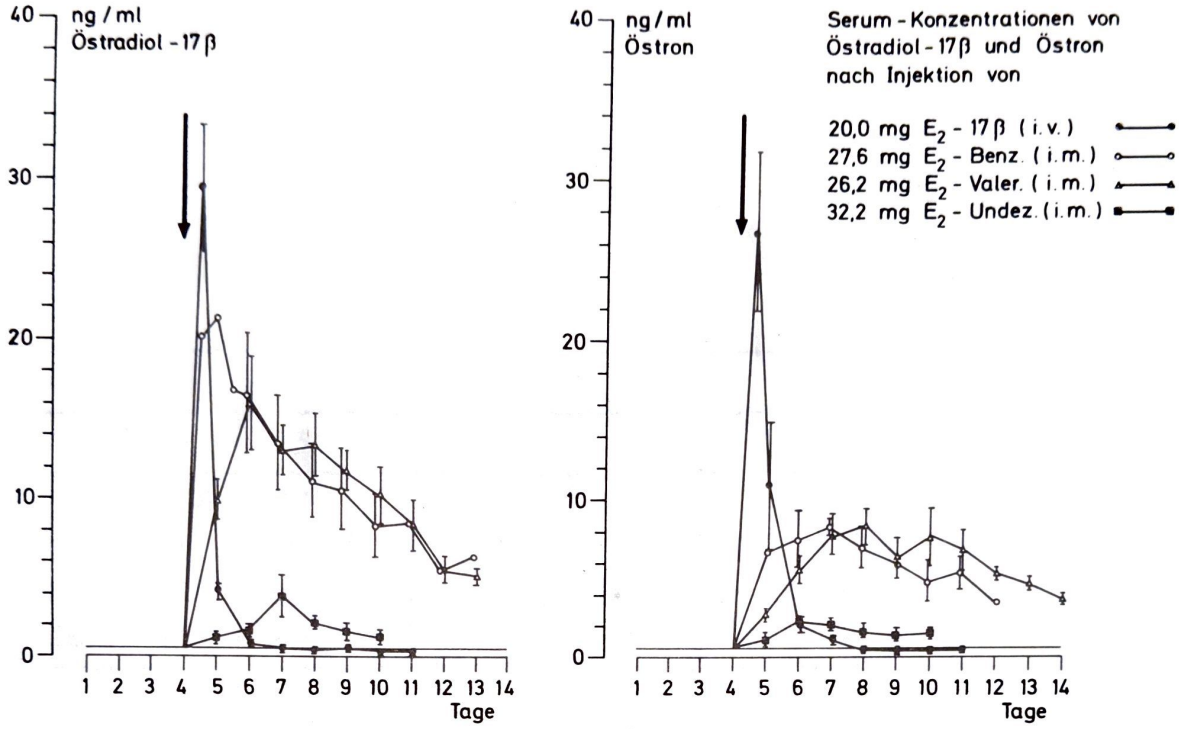


Abb. 1

Die Serumkonzentrationen von Östradiol-17ß und Östron nach parenteraler Gabe von Östradiol-17ß, Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat. Mittelwerte ± SEM. Die Linie parallel zur Abszisse markiert die Ausgangskonzentrationen.

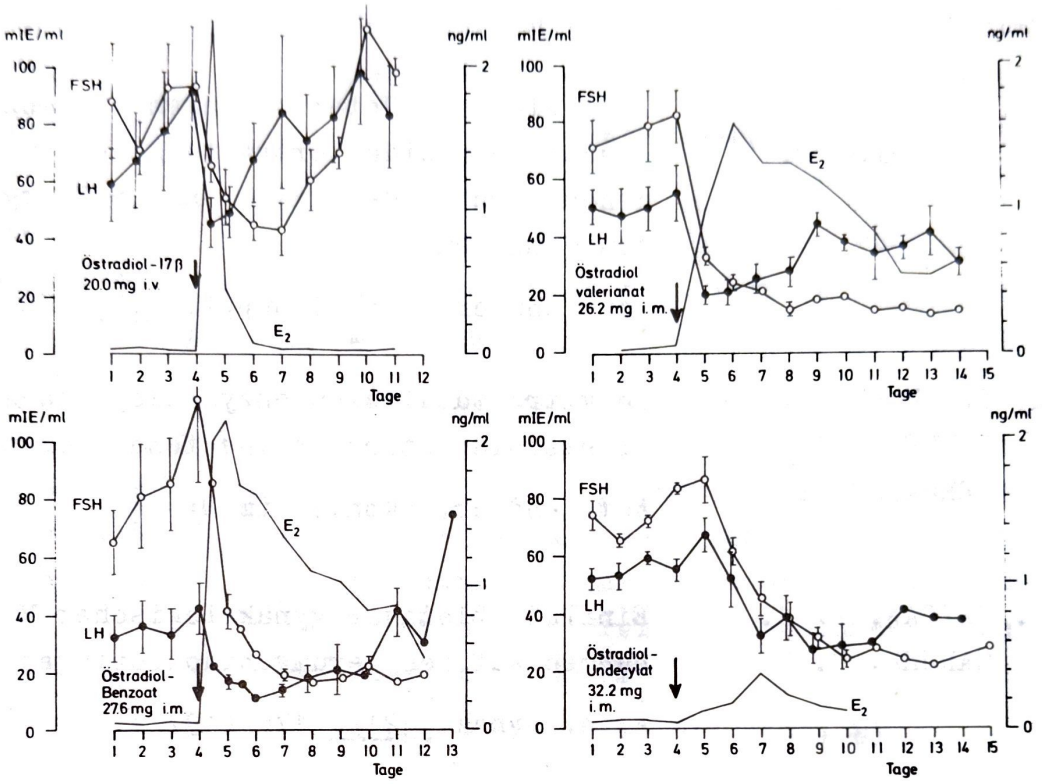


Abb. 2

Die Konzentrationsverlaufe von LH und FSH sowie Östradiol-17ß vor und nach parenteraler Gabe von Östradiol-17ß, Östradiol-Benzoat, Östradiol-Valerianat und Östradiol-Undezylat. Mittelwert ± SEM.

LITERATURVERZEICHNIS:


1. BELLMANN, O.
GERHARDS, E.
Vergleichende Untersuchungen zur enzymatischen Steroidesterspaltung in verschiedenen Geweben der Ratte und im Fettgewebe des Menschen
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 173, 138 (1973)

2. BELLMANN, O.
DUHME, H.J.
GERHARDS, E.
In vitro sutdies on enzymatic cleavage of steroid esters in the female organis
Acta endocr. (Kbh.) im Druck

3. CZYGAN, P. J.
MARUHN, G.
Einfluß ablativer gynäkologischer Maßnahmen auf den Serumgonadotropingehalt
Arch. Gynak. 212, 176 (1972)

4. DIRSCHERL, W.
DARDENNE, U.
Spaltung von Steroidhormonestern durch menschliche und tierische Organe
Biochem. Z. 325, 195 (1954)

5. ITTRICH, G.
POTS, P.
Östrogenbestimmungen in Blut und Urin nach Verabreichung von Östrogenen
Abhandlungen der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Klasse für Medizin 1, 53 (1965)

6. KAISER, R.
Die Ostrogenausscheidung im Cyclus und nach Injektion von Ostradiolestern
Geburtsh. u. Frauenhk. 21, 868 (1961)

7. KORENMAN, S. G.
TULCHINSKY, D.
EATON, L. W.
Radioligand procedures for estrogen assay in normal und pregnancy plasma
Acta endocr. (Kbh) Suppl. 147, 291 (1970)

8. LEYENDECKER, G.
SAUNDERS, D. M.
Saxena, B. B.
Further improvements in the radioimmunoassay of human pituitary follicle stimulating hormone (FSH)
Klin. Wschr. 49, 658 (1971 a)

9. LEYENDECKER, G.
SCHNEIDER, K.
NOCKE, W.
FSH und LH im Plasma während des menschlichen Cyclus. Radioimmunologische Bestimmungen unter Anwendung der Dioxantrennung von freien und gebundenem markierten Antigen.
Arch. Gynäk. 211, 213 (1971 b)

10. LEYENDECKER, G.
WARDLAW, S.
NOCKE, W.
Gamma globulin protection of radioimmunoassay and competitive protein binding saturation analysis of steroids
J. clin. Endocrin. Metab. 34, 430 (1972)

11. LEYENDECKER, G.
WARDLAW, S.
NOCKE, W.
Radioimmunologische Bestimmung von 17-Hydroxyprogesteron im Serum, in:
BREUER, H., HAMEL, D., KRÜSKEMPER, H.L. (Hrsg.): Methoden der Hormonbestimmung S. 230, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975

12. SCHENK, M.
JUNKMANN, K.
Über protrahiert wirdsame Androgene
Arch. exper. Path. Pharmakol.
227, 210 (1955)

13. STROTT, C A.
LIPSETT, M.B.
Measurement of 17-hydroxyprogesterone in human plasma
J. clin. Endocr. 28, 1426 (1968)

14. THOMAS, K.
FERIN, J.
A new rapid radioimmunoassay for HCG (LH, ICSH) in plasma using dioxan
J. clin. Endocrin. Metab. 28, 1667 (1968)

15. WIED, G. L.
Östradiol-valerianat und Östradiol-undecylat, zwei neue protrahiert wirkende Östrogene. Wirkungsvergleich mit Östradiol-benzoat
Geburtsh. u. Frauenk. 14, 45 (1954)

16. VANDE WIELE, R.
BOGUMIL, J.
DYRENFURTH, I.
FERIN, M.
JEWELLEWICZ, R.
WARREN, M.
RIZKALLAH, T.
MIKHAIL, G.
Mechanisms regulating the menstrual cycle in women
Rec. Progr. Hormone Res. 26, 63 (1970)

Lebenslauf

Am 8. September 1948 wurde ich als ältester Sohn des Landwirts Reinhold Geppert und dessen Ehefrau Hildegard, geb. Repsch, in Burlage, Kreis Leer/Ostfriesland, geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit, zwei Jahren Mittelschulbesuch und siebenjährigem Besuch des Gymnasiums Papenburg erhielt ich im Mai 1967 das Zeugnis der Reife.

Anschließend absolvierte ich zwei Jahre bei der Bundeswehr der BRD und erreichte den Rang eines Leutnants der Reserve.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität Bonn, wo ich im Sommersemester 1970 meine naturwissenschaftliche und im Wintersemester 1971/72 meine zahnärztliche Vorprüfung ablegte.

Im Februar 1975 legte ich das zahnmedizinische Staatsexamen in Bonn ab und erhielt meine Approbation als Zahnarzt.

Seither bin ich in einer zahnärztlichen Praxis in Meckenheim/Bonn als Assistent tätig.

Herrn Prof. Dr. W.NOCKE, Leiter der endokrinologischen Abteilung der Universitäts-Frauenklinik Bonn-Venusberg ( Direktor: Prof. Dr. E.J. PLOTZ ), danke ich für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Hilfsbereitschaft.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. G. LEYENDECKER, der mir auf Grund seiner Kenntnisse und Erfahrungen bei der radioimmunologischen Bestimmung von Gonadotropinen und Steroiden viele Anregungen gab und mich bei der Durchführung der Untersuchungen und Abfassung des Manuskriptes anleitete und unterstützte.

Für die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen danke ich Frl. B. LEFFEK, Frl. R. KLASEN und Herrn E. JOST.

Ebenso danke ich meinen Versuchspersonen, die sich zu den täglichen Blutentnahmen zur Verfügung stellten und dadurch diese Arbeit ermöglichten.